

Prednáškový datafile
3. ročník Lekárska fakulta
2012 - 2016

VŠEOBECNÉ LEKÁRSTVO
ZUBNÉ LEKÁRSTVO

Diseminovaná intravaskulárna koagulácia

R.Beňačka

Ústav Patologickej fyziológie
Lekárska fakulta P.J.Šafárika, Košice

Definícia a charakteristika

- **Def.:** DIC je a získaná trombo-hemoragická porucha spojená s polytopnou mikrovaskulárnou trombózou v rôznych orgánoch a následnou konzumpciou koagulačných faktorov. Komplikáciou DIC je ischemia tkaniva s multifokálnymi infarktmi, mikro- až makro hemorágie vyúsťujúce obvykle pre syndróm mnoho-orgánového zlyhávania (MODS). DIC môže mať akútne, subakútne i chronický priebeh; môže byť perakútnym život ohrozujúcim stavom alebo chronickým ochorením.
- **Epi:** 1% hospitalizovaných pacientov; DIC sa nevyskytuje samo osebe, ale len ako sekundárna získaná komplikácia iných ochorení, zvyčajne kritických chorôb
- **Etio.:**
 - **Solidné nádory a hemoblastózy** (napr. akútna promyelocytová leukémia)
 - **Gynekologické komplikácie:** abruptio placentae, preeklampsia alebo eklampsia, embolizácia plnoletých tekutín, intrauterinný zánik plodu, septický potrat, hemorágia postpartum, krvný doštičkový syndróm (HELLP)
 - **Veľké poškodenie tkaniva:** ťažká polytrauma, popáleniny, hypertermia, rhabdomyolýza, rozsiahle chirurgické zákroky, deštrukcia orgánov (napr. pankreatitída)
 - **Sepsa alebo závažná infekcia** akéhokoľvek druhu (bakteriálne sú najčastejšie): bakteriálna (Gram-negatívna a grampozitívna sepsa), vírusové, plesňové alebo protozoálne infekcie
 - **Transfúzne reakcie** (t.j. hemolytické reakcie ABO inkompatibility)
 - **Ťažké toxoalergické alebo toxické reakcie** (napr. hadie jedy)
 - **Obrovské hemangiómy** (napr. Kasabach-Merrittov syndróm)
 - **Veľké aneurizmy aorty, ťažké zlyhanie pečene**

Patogenéza DIC

Akútna forma DIC = extrémna intravaskulárna koagulácia s úplným rozpadom homeostázy!

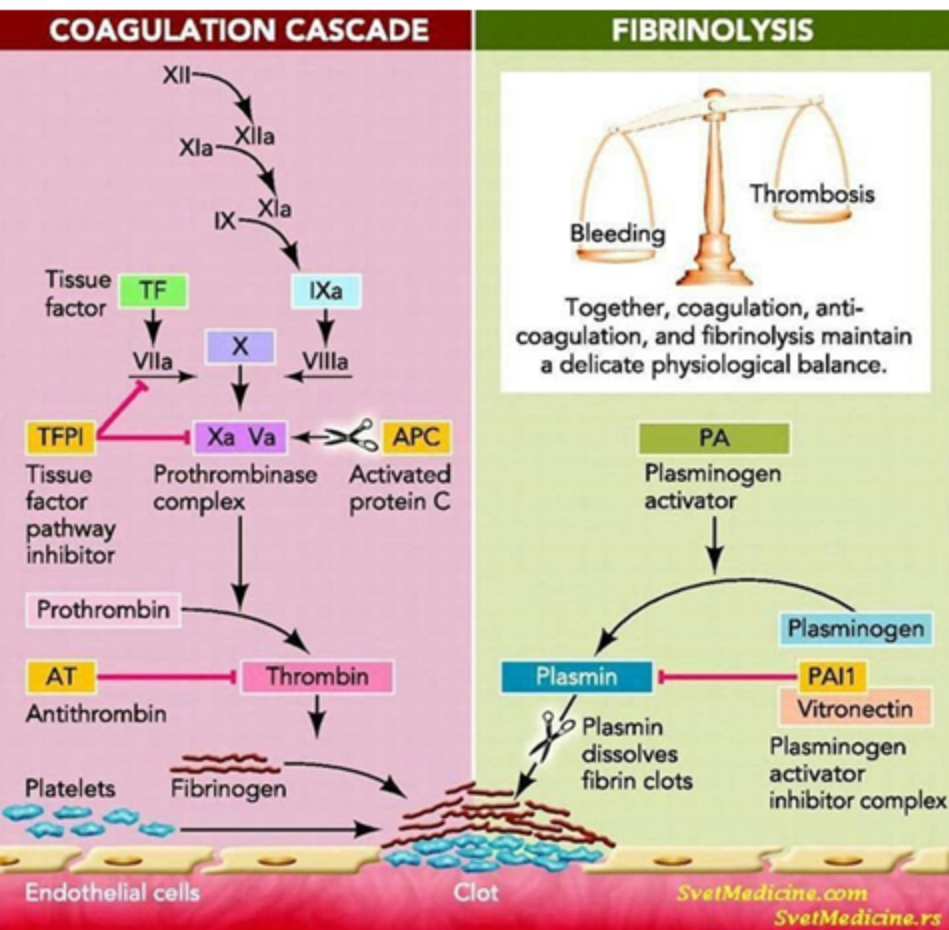
I. fáza - Trombóza a ischémia

- **Tkanivový faktor:** transmembránový glykoproteín (TF) exprimovaný na povrchu bunky (endoteliálne, makrofágy, monocyty) po vaskulárnom poškodení, vystavenie cytokínom (IL1, TNF, endotoxín) = kritický mediátor DIC; TF je bohatá v pľúcach, mozgu, placente.
- TF sa viaže s **aktivovaným faktorom VIIa** (stopové množstvá v krvi) po expozícii krvi a krvných doštičiek → komplex aktivuje faktory IX a X (→ IXa a Xa) a následne tvorbu trombínu a fibrínu.
- **Trombín** (+) → fibrinogén na **fibrín (Fib)**, ktorý deponuje zachytávajúce sa trombocyty → vznik mikrovaskulárna trombóza (kapiláry, sinusy) → mikroembolizácia → venuly (mikrotromby).
- Zrazeniny v mikrocirkulácii (kapiláry) i vo väčších cievach (zápalovo zmenené venuly) orgánoch vedú k ischémii, k porušeniu perfúzie orgánov a poškodeniu orgánových orgánov.

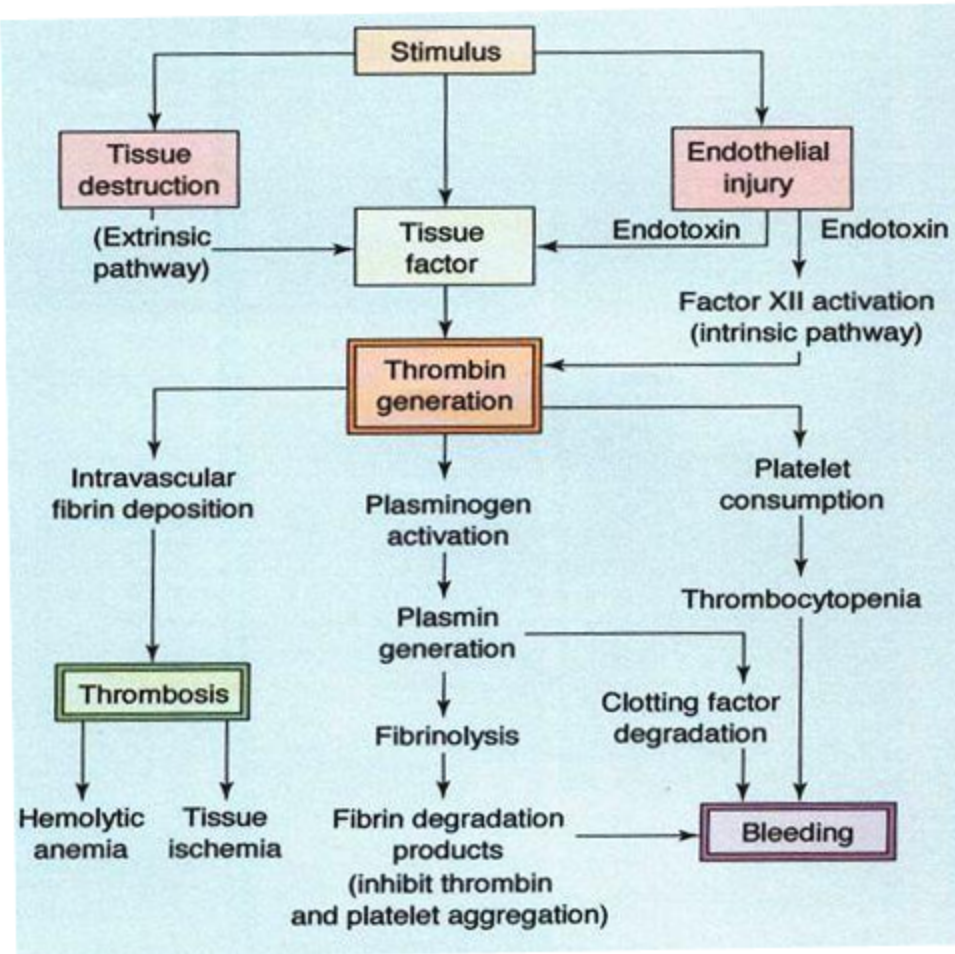
II. Etapa - Krvácanie

- Pokles hladiny **inhibítorov koagulácie** (napr. antitrombín, plazmín) spotrebovanie pri kontraregulácii diseminovanej koagulácie (čo by podporoval koagulabilitu); avšak prebytok cirkulujúceho trombínu (+) → plazminogén → plazmín; nadbytok plazmínu vedie k fibrinolýze → prebytok FDP (fibrín degradačných produktov)
- Pokles počtu doštičiek - **trombocytopenia** + spotreba koagulačných faktorov - **hypokoagulabilita**
- Uvedené prispieva k rozšírenému krvácaniu – do podkožia, slizníc, do dutín, chirurg. rán

Principiálne pochody pri koagulopatii

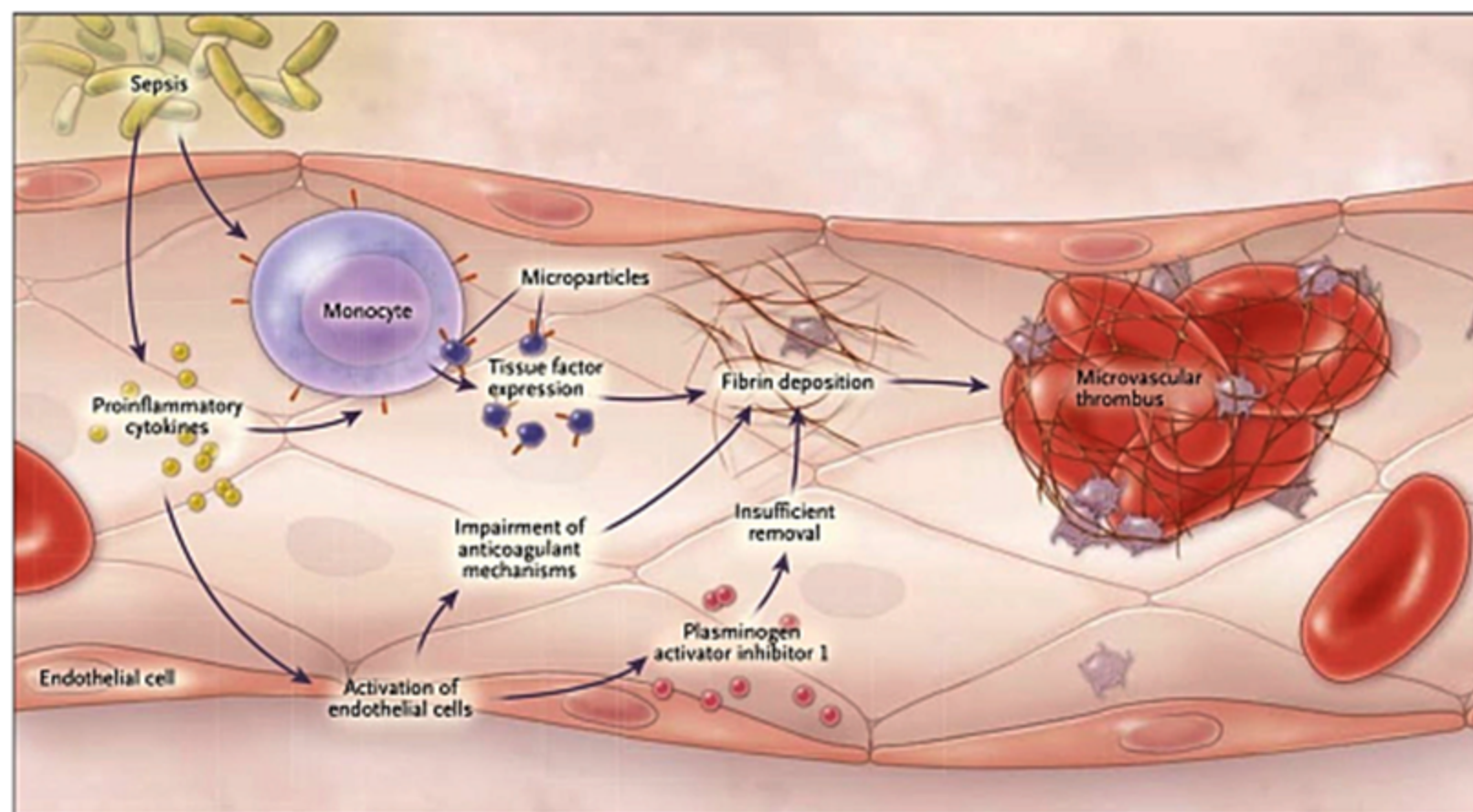


Koagulačný a fibrinolytický systém pracujú fyziologicky v rovnováhe.



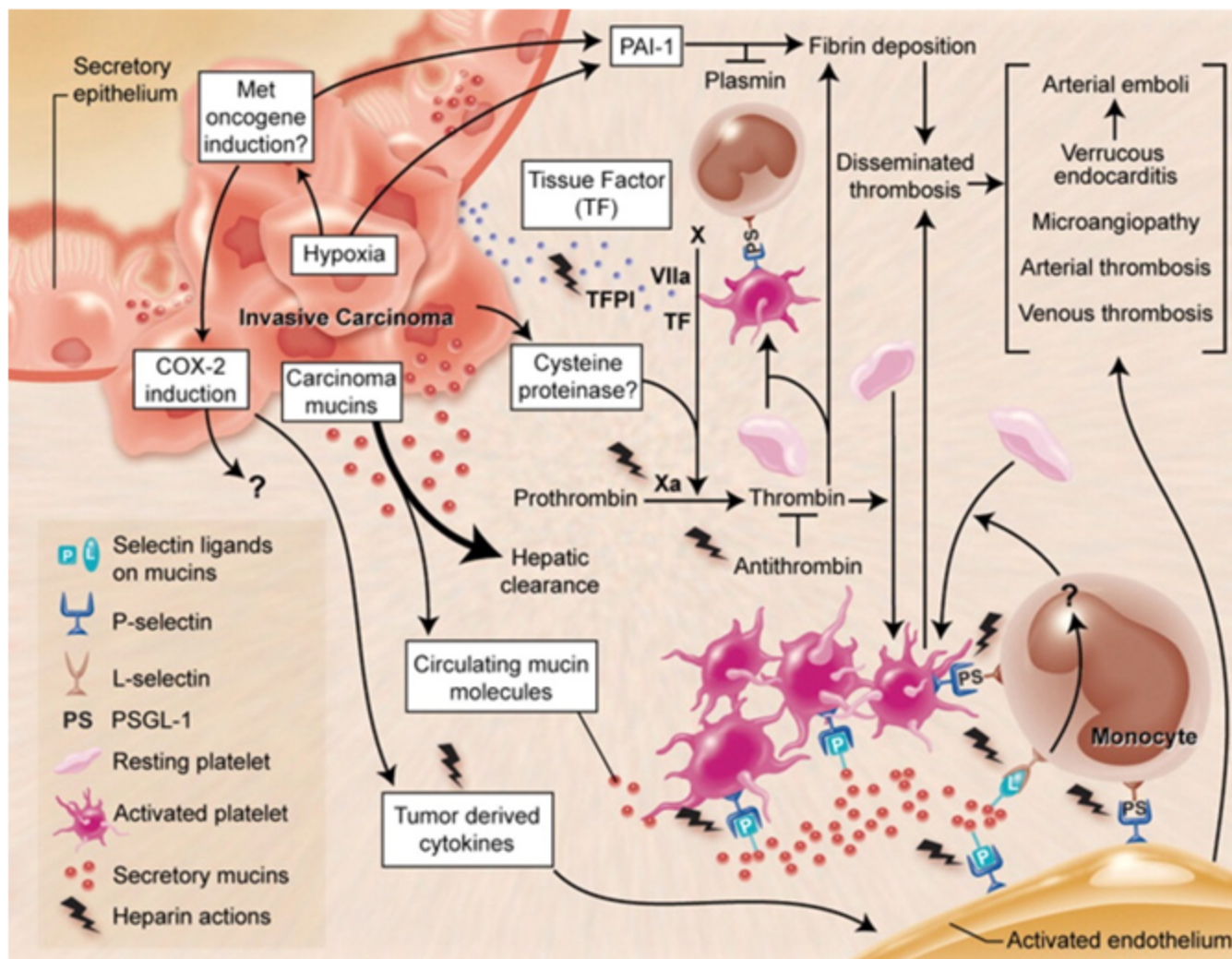
Trombóza a následná konzumpčná trombocytopénia

Indukcia DIC pri seipse - príklad



Cestou tvorby prozápalových cytokínov a súbežnou aktiváciou monocytov spustí bakteriálna infekcia zvýšenú **produkciu tkanivového faktora, aktiváciu koagulácie, aktiváciu endotelu**, blokádu antikoagulačných mech., fibrinolýzy tvorbou zvýšeného množstva inhibítora aktivátora plazminogénu. Stimulácia koagulácie a inhibícia antikoagulačného účinku spôsobuje vo venulách tvorbu lokálnych i „migrujúcich“ mikrotrombov, ktoré môžu embolizovať do väčších cievok.

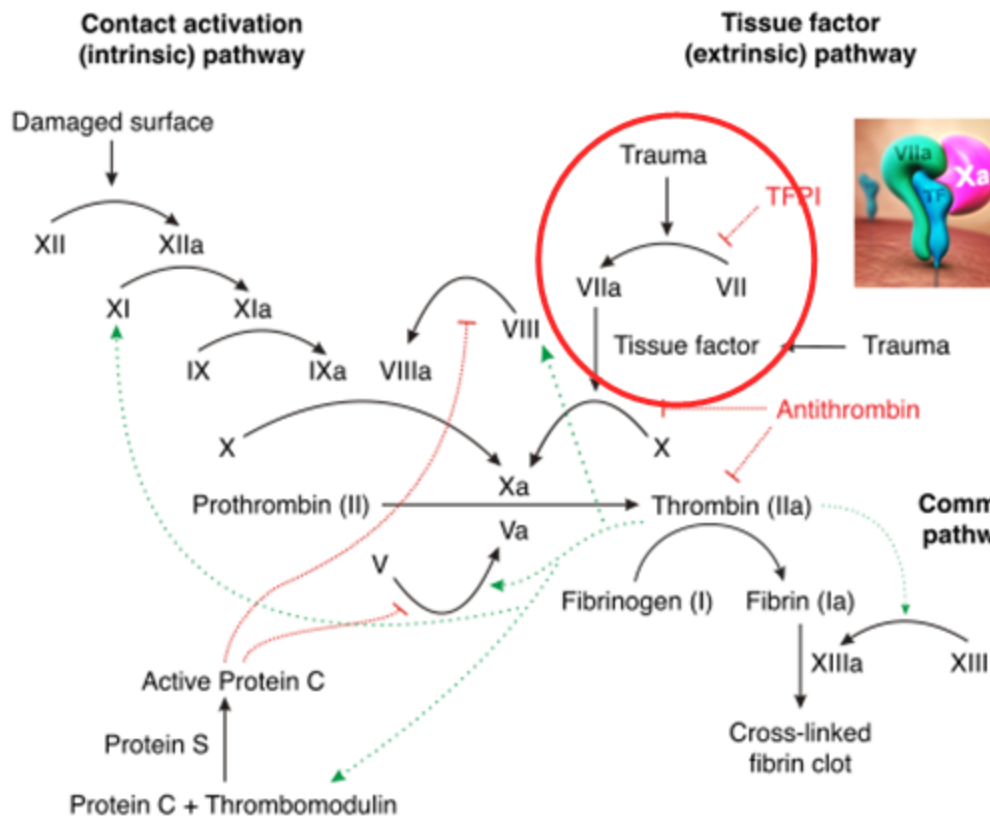
Indukcia DIC u tumorov - príklad



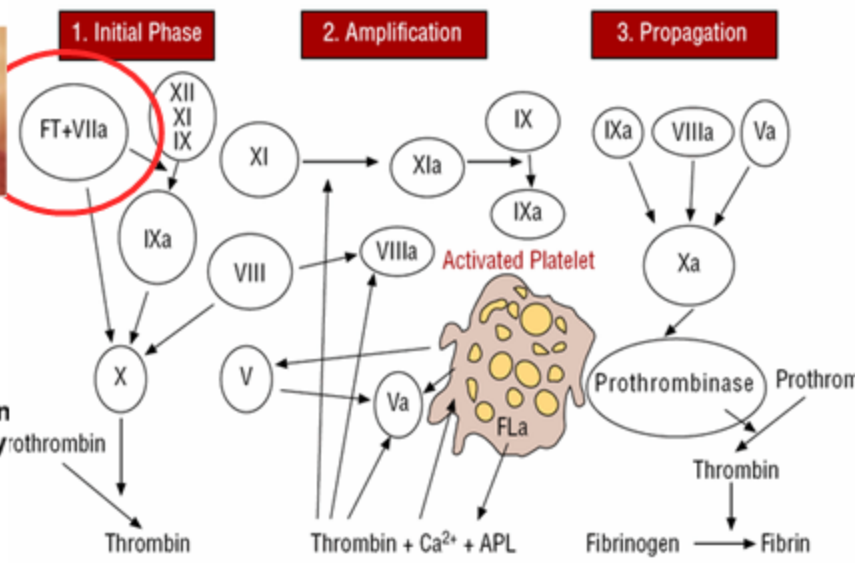
Bunky karcinómu produkujú TF, ktorý spúšťa lokálnu koaguláciu. Trombotické agregáty sa môžu uvoľňovať a putovať z miesta tvorby do zvyšku cirkulácie.

Mechanizmy spustenia DIC

Model vnútornej a vonkajšej cesty



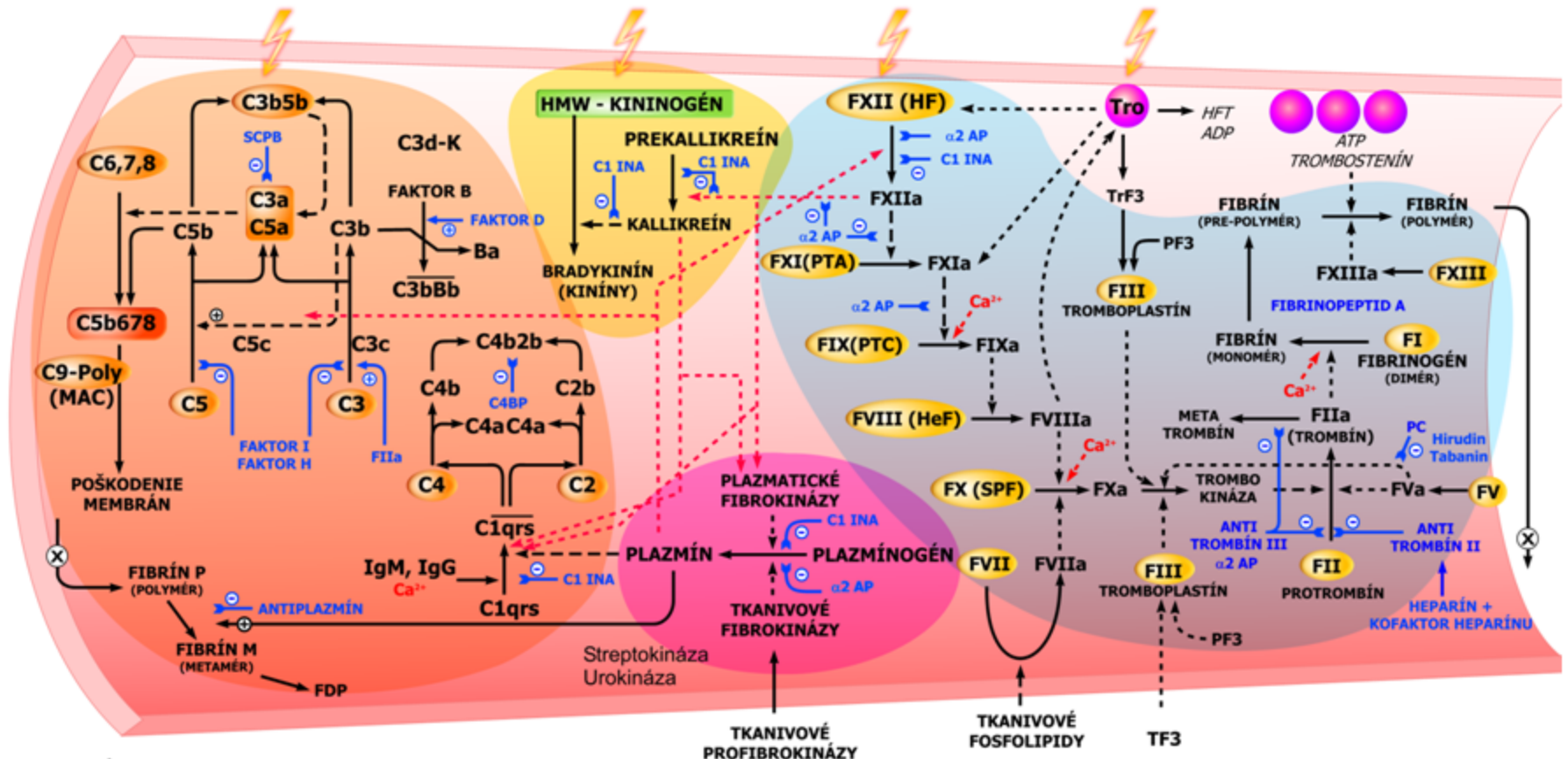
Model celulárny



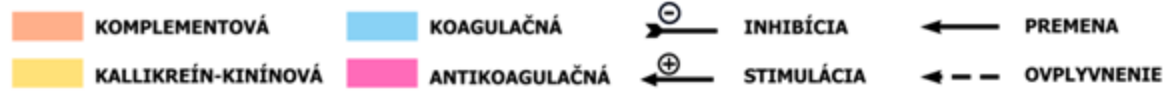
Významnú úlohu pri spustení DIC má aktivácia koagulačnej kaskády cestou **tkanivového faktora**.

Plazmatické proteázy pri zápale

- Aktivácia koagulačnej kaskády spolu s inými kontaktne aktivovanými systémami (znak blesku) ako je sy. kallikreín - kinín a komplement sú súčasťou komplexnej zápalovej odpovede.
- Súbežne s koagulačným systémom je aktivovaný anti-trombotický systém (inhibítory, plazmín), ktorý pôsobí preventívne a exitujúce mikrotromby rozkladá.



KASKÁDY:



Patogenéza DIC

III. Fáza – Zápalová perpetuácia

- nadbytočný plazmín **aktivuje komplement a kinínové systémy** → šok, hypotenzia a zvýšená vaskulárna permeabilita
- DIC na živočíšnych modeloch; vysoká expresia receptora **Ashwell-Morella** na povrchu hepatocytov, zodpovedných za trombocytopéniu pri bakteriémii a sepe spôsobenej *Streptococcus pneumoniae* (SPN) a pravdepodobne inými patogénmi.
- **Gramnegatívna sepsa** – mechanizmus je uvoľňovanie endotoxínu
- Pri **akútnej promyelocytickej leukémii** dochádza k deštrukcii prekursorov leukemických granulocytov, čo vedie k uvoľneniu veľkých množstiev proteolytických enzýmov z ich skladovacích granúl, čo spôsobuje mikrovaskulárne poškodenie.
- **Malignity** - môžu zvýšiť expresiu rôznych onkogénov, ktoré vedú k uvoľneniu TF a inhibítora-1 aktivátora plazminogénu (PAI-1), ktorý zabraňuje fibrinolýze.

Prejavy DIC

- (1) **Ischémia:** masívne mikrokoagulácie v kapilárach sú vždy prvou udalosťou; postupuje neviditeľne.
- bolesť na hrudníku a plytký dych, krvné zrazeniny v srdci alebo pľúcnych krvných cievach pacienta
 - sčervenanie, hypotenzia, opuch končatín ; paralýza, bolesti hlavy problémy s rečou
- (2) **Hemorágie:** druhý pokročilý stav je typický: konzumpčná trombocytopenia a závažná deplécia faktorov zrážania s výrazným krvácaním, ekchymózami a hematómami.

Akútny DIC – príčinou je napr. **endotoxický šok** alebo **embolizácia plodovej vody**

- náhle vyplavenie prokoagulantov, napr. tkanivový faktor (TF), tromboplastín atď. → difúzna hyperkoagulácia kontrovaná anti-koagulačným syst. → hemostatický mechanizmus tela sa vyčerpáva → krvácanie (vonkajšie znateľné, vnútorné krvácanie z orgánov a v orgánoch)
- Predlžujú sa parametre: **PT, APPT, TT** poukazujúce na spotrebu ev. inhibíciu faktorov zrážanlivosti; vzniká trombocytopenia, objavujú sa schizocyty v periférnej krvi
- Zvýšené sú **FDP (fibrín degradačné produkty), D-dimér**

Chronický DIC – príčinou sú napr. **kompaktné nádory, aneuryzma aorty**

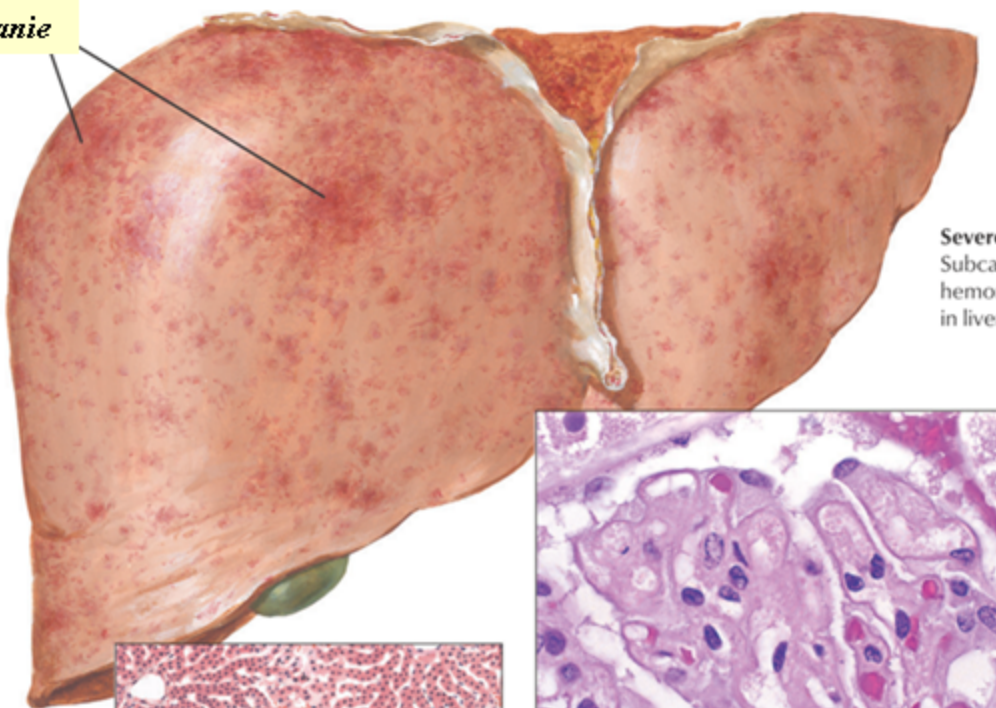
- kompenzovaný stav, ktorý prebieha pomalšie (týždne alebo mesiace), nastáva, keď je krv nepretržite vystavená malému množstvu tkanivových faktorov
- kompenzačné mechanizmy (v pečeni a kostnej dreni) nie sú ohromené
- Predĺženie **PT**, Normalizovaná **APPT** , Zvýšené **FDP, D-dimér**

Prejavy v jednotlivých systémoch počas DIC

Orgán	Ischemické prejavy	Hemoragické prejavy	Hodnotenie
Koža, podkožné tkanivo	Purpura fulminans Gangréna, Akrálna cyanóza	Petechie, Ekchymózy, Oozing,	Vizuálne
Rany	Opuch, nekrotické strupy, infekcia (vlhká gangréna),	Krvácanie z chirurgických rán, miesta injekcie, infúzie, tracheostómie	Vizuálne
CNS	Delírium/ Koma, Infarkt	Intrakraniálne krvácanie	CT a NMR,
Renálne	Oligúria/ Azotémia, Akútne renálne zlyhanie, kortikálna nekróza	Hematúria	Kvantitatívna analýza moča
Kardiovaskulárne	Myokardiálna slabosť, ischemia, kompenzačná tachykardia, začervenanie, hypotenzia	---	ECG, Doppler, NMR
Pulmonárne	Dyspnoe, Hypoxia, Tachypnoea, Pulmonálny infarkt, Bolesť na hrudi	Intrapulmonálne krvácanie, alveolárny edém, hemoptýza, kašeľ	Perfúzny skan, Ventilačný radioskan, CT, auskultácia
GIT	Erózie, ulcerácie, infarkty, infarzácie, prerušenie pasáže	Intraluminálne krvácanie z GIT, petechie, nekrózy	Abdominálne CT
Nadoblička	Infarkty	Hemorágie (scarse)	Abdominálne CT
Pečeň	Hepatické zlyhanie, Žltáčka	Intraparenchymálne krvácanie	USG, CT, NMR

Prejavy DIC príklady

Krvácanie



Severe
Subcapsular
hemorrhage
in liver

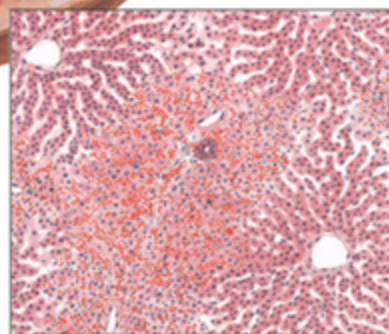


Purpura fulminans u DIC

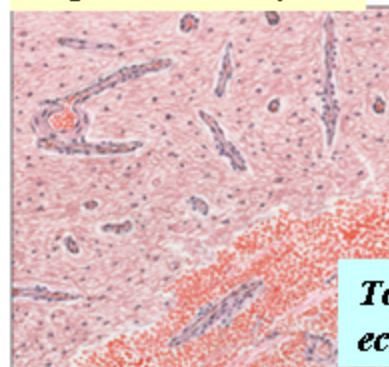


*Petechie,
ecchymózy*

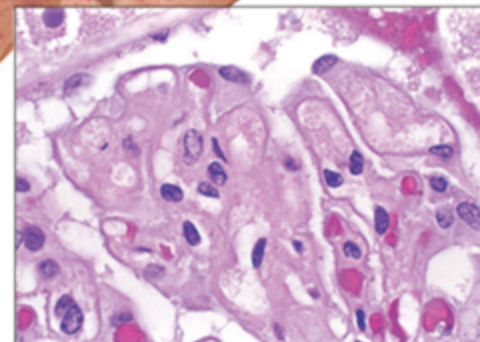
DIC u meningokokovej sepsy



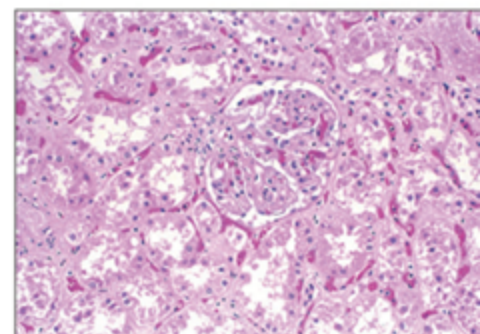
Periportálne nekrózy



Hemorrhage and necrosis of brain



Opuch endotelu, zúženie lumenu kap

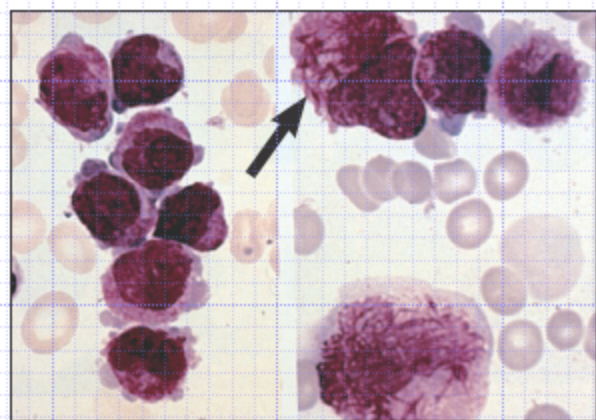


Glomerulus so zúženým lumenom k

*Toxémia v gravidite:
eclapsia a preeclapsia*

FN

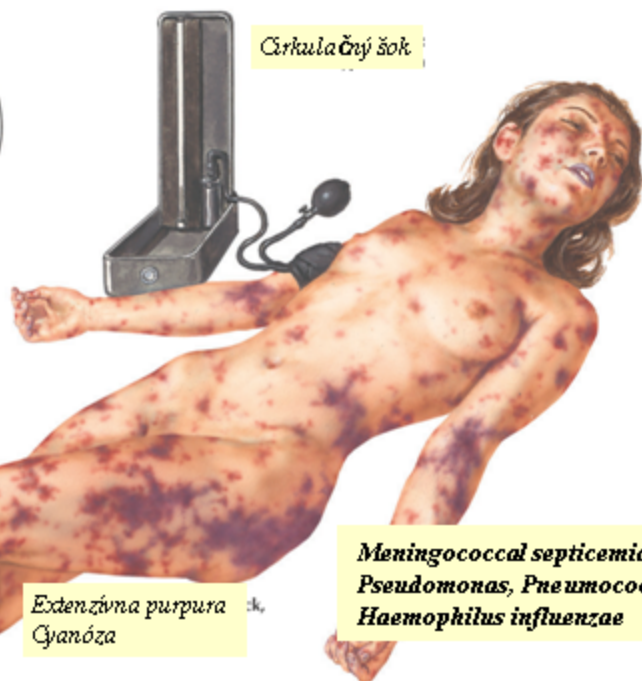
DIC – príklady



Krvný náter u promyelocytámej leukémie.
Myeloblasty a promyelocyty s Aurovými tyčinkami



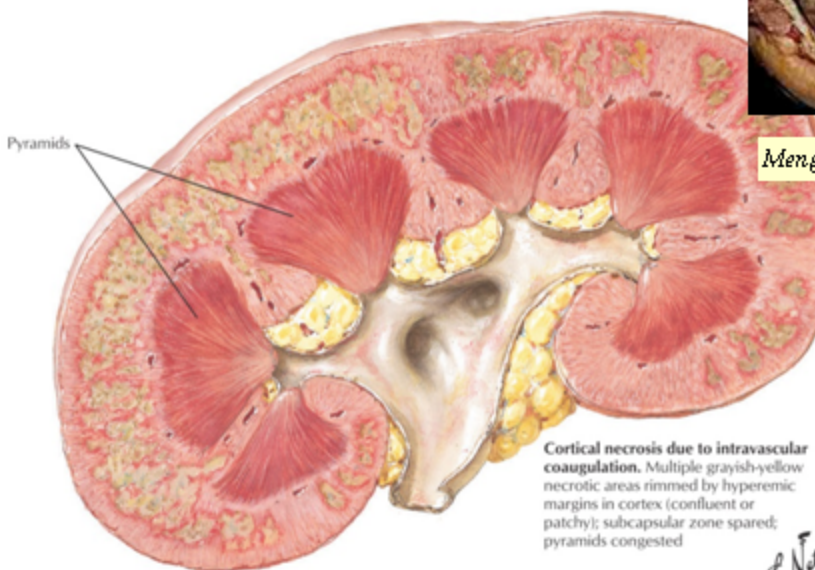
Meningokoky v krvi, cerebrospinálnom moku a výtere z hrdla



Cirkulačný šok

Meningococcal septicemia, Pseudomonas, Pneumococci, Haemophilus influenzae

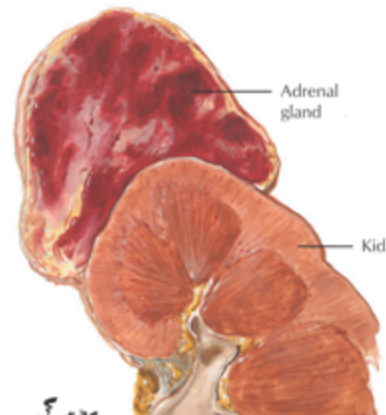
*Extenzívna purpura
Cyanóza*



Cortical necrosis due to intravascular coagulation. Multiple grayish-yellow necrotic areas rimmed by hyperemic margins in cortex (confluent or patchy); subcapsular zone spared; pyramids congested

Mengoencephalitída

Hemoragická deštrukcia nadobľičky



Adrenal gland

Kid

Charakteristická skákavá horúčka



Kortikálne nekrózy v obličke pri hemolyticko-uremickom sy.

Akútna adrenálna insuficiencia (Waterhouse-Friderichsenov sy.)
nekrózy a hemorágie v kôre nadobľičky po bakteriálnej septikémii

Laboratorne nálezy

Laboratorny test	Normálne dáta	DIC (obvykle)
Trombocyty	150-350. 10^9 /l	< 50 . 10^9 /l
FDP (degradačné produkty fibrinogénu)	< 10 mg/ml	> 40 mg/ml
D- dimér	< 1 mg/ml	> 4 mg/ml
Fibrinogén	150-400 mg/dl	< 100 mg/dl
Protrombinový čas PT	10-15 s	> 20 s
Parciálny protrombínový čas PPT	60-70 s	> 100 s
Aktivovaný parciálny protrombínový čas aPPT	20-36 s	> 70 s
Trombinový test (TT)	9-13 s	15-23 s
Antitrombín III	> 50% kontroly	pokles